# SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(51) Clasificación Internacional de Patentes<sup>5</sup>: C07D 487/04, 209/60, 491/048 C07D 495/04 // (C07D 487/04 C07D 209:00, 209:00)

(11) Número de publicación internacional:

WO 94/06796

(43) Fecha de publicación internacional:

31 de marzo de 1994 (31.03.94)

(21) Solicitud internacional:

ø.

PCT/ES93/00078

**A1** 

(22) Fecha de presentación internacional:

22 de septiembre de 1993 (22.09.93)

(30) Datos relativos a la prioridad:

P 9201894

22 de septiembre de 1992 ES (22.09.92)

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US): PHARMA-MAR, S.A. - PHARMAR [ES/ES]; Polígono Industrial Tres Cantos, c/de la Calera, 3, E-28760 Colmenar Viejo (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/solicitantes (sólo US): ALEXANDER, Koen [NL/NL]; Tolstraat 113-1, NL-1074 VH Amsterdam (NL). DELAMANO GARCIA, José [ES/ES]; Congostra, 13, E-36619 Villagarcia de Arosa (ES). SAS, Benedikt [BE/BE]; Nechtegilenstreet 7, B-2300 Turnhout (BE). TOJO SUAREZ, Gabriel [ES/ES]; Santiago de Chile, 32-2º B, E-15706 Santiago de Compostella (ES). GARCIA GRAVALOS, Dolores [ES/ES]; Maldonado, 63, E-28006 Madrid (ES).

(74) Mandatario: UNGRIA LOPEZ, Javier; Ungria Patentes y Marcas, S.A., Avda. Ramón y Cajal, 78, E-28043 Madrid (ES).

(81) Estados designados: AU, BR, CA, JP, KP, KR, US, Patente europea (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Publicada

Con informe de búsqueda internacional.

(54) Title: NEW ARENO[e]INDOLS, PREPARATION METHOD AND APPLICATION AS INTERMEDIATES IN THE SYNTHESIS OF PRODUCTS WITH ANTITUMORAL ACTIVITY

(54) Título: NUEVOS ARENO[e]INDOLES, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACION Y SU APLICACION COMO INTERMEDIOS EN LA SINTESIS DE PRODUCTOS CON ACTIVIDAD ANTITUMORAL

#### (57) Abstract

The areno(e)indols have the formula (I). The methods comprises: (a) reacting (VI) with a strong base and thereafter with an aldehyde Ar"-CHO to obtain (VII); (b) oxidizing (VII) to yield the cetone (VIII); (c) reating (VIII) with a strong base and thereafter with an acyle chloride ClCOR, to produce (IX); (d) subjecting to a photochemical cyclization (IX) to produce (I). In said formulas Ar is phenyl or substituted phenyl; Ar' is a radical (i) or (ii); R is an acyle group, Ar" is a phenyl, pyrolyl, furanyl or thiophenyl group substituted up to three times by any of the radicals R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, or R<sup>3</sup>. The compounds (I) are useful as intermediates in the synthesis of hexahydroareno(e)cyclopropa(c)indol-4-ones with antitumoral activity.

#### (57) Resumen

Los areno(e)indoles tienen la fórmula (I). El procedimiento comprende: (a) hacer reaccionar (VI) con una base fuerte y después con un aldehido Ar"-CH O para dar (VII); (b) oxidar (VII) para dar la cetona (VIII); (c) hacer reaccionar (VIII) con una base fuerte y después con un cloruro de acilo C1COR, para dar (IX); (d) someter a ciclación fotoquímica (IX) para dar (I). En estas fórmulas Ar representa fenilo o fenilo sustituido; Ar' representa un radical (i) ó (ii); R representa un grupo acilo, Ar" representa un grupo fenilo, pirrolilo, furanilo o tiofenilo sustituido, hasta tres veces por cualquiera de los radicales R, R¹, R² ó R³. Los compuestos (I) son útiles como intermedios en la síntesis de hexahidroareno(e)ciclopropa(c)indol-4-onas con actividad antitumoral.

### UNICAMENTE PARA INFORMACION

Códigos utilizados para identificar a los Estados parte en el PCT en las páginas de portada de los folletos en los cuales se publican las solicitudes internacionales en el marco del PCT.

AT	Austria	FR	Francia	MR	Mauritania
AU	Australia	GA	Gabón	MW	Malawi
BB	Barbados	GB	Reino Unido	NE	Níger
BE	Bélgica	GN	Guinea	NL	Paises Bajos
BF	Burkina Faso	GR	Grecia	NO	Noruega
BG	Bulgaria	HU	Hungria	NZ	Nueva Zelandia
BJ	Benin	IE	Irlanda	PL	Polonia
BR	Brasil	ĪT	Italia	PT	Portugal
BY	Belarús	ĴP	Japón	RO	Rumania
CA	Canadá	KP	República Popular	RU	Federación de Rusia
CF	República Centroafricana		Democrática de Corea	SD	Sudán
CG	Congo	KR	República de Corea	SE	Suecia
CH	Suiza	KZ	Kazajstán	SI	Eslovenia
CI	Côte d'Ivoire	Ll	Liechtenstein	SK	República Eslovaca
CM	Camerún	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CN	China	LU	Luxemburgo	TD	Chad
CS	Checoslovaquia	LV	Letonia	TG	Togo
CZ	República Checa	MC	Mónaco	UA	Ucrania
DE	Alemania	MG	Madagascar	US	Estados Unidos de América
DK	Dinamarca	ML	Mali	UZ	Uzbekistán
ES	España	MN	Mongolia	VN	Viet Nam
FI	Finlandia		2		

WO 94/06796 PCT/ES93/00078

# 1 TITULO DE LA INVENCION

5

10

15

20

25

30

35

NUEVOS ARENO[e]INDOLES, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACION Y SU APLICACION COMO INTERMEDIOS EN LA SINTESIS DE PRODUCTOS CON ACTIVIDAD ANTITUMORAL"

### CAMPO TECNICO DE LA INVENCION

La presente invención se encuadra dentro del campo técnico de la producción de compuestos con actividad antitumoral.

Concretamente, la presente invención se refiere a la obtención de nuevos areno[e]indoles, útiles en la sínte sis de hexahidroareno[e]cidopropa[c]indol-4-onas con propiedades antitumorales.

### ESTADO DE LA TECNICA ANTERIOR A LA INVENCION

La obtención de fenantrenos por ciclación fotoquí mica oxidativa de estilbenos es un método sintético amplia mente empleado tal como se puede ver en la revisón de, F.B. Mallory y C.W.Mallory en Organic Reactions; Wiley: New York, 1984; Vol. 30, pág. l. La reacción análoga de fotociclación oxidativa de l-aril-2-pirriletilenos (II) para dar areno /e/indoles (III) se encuentra descrita mucho menos en la bibliografía, a pesar de su potencial indudable. El motivo está en que esta última reacción suele dar rendimientos muy pequeños y altamente dependientes del sustrato. Este bajo rendimiento muy a menudo se debe a la descomposición oxida tiva en el medio de reacción de los l-aril-2-pirriletilenos (II) de partida. Una solución a este problema consiste en el empleo de condiciones de reacción cuidadosamente ensaya das para dar rendimientos óptimos en un sustrato dado. Así, por ejemplo, M.P.Cava y col. en J.Org.Chem., 56,2240(1991) y referencias citadas han realizado estas ciclaciones oxidativas sobre algunos l-aril-2-pirriletilenos (II), irradiándolos con luz ultravioleta en presencia de paladio sobre carbon, silica-gel, trietilamina y ácido p-nitrobenzoi co en acetonitrilo a reflujo y atmósfera inerte, con muy buenos rendimientos. Estos buenos rendimientos se consiguen sin embargo como resultado de una búsqueda laboriosa de condiciones de reacción que acaban siendo poco versátiles; ademas, eventualmente estas condiciones resultan de aplicación técnicamente compleja.

5

10

15

Por otra parte los areno[e]indoles (III) son intermedios útiles para la preparación de hexahidroareno[e] ciclopropa[c]indol-4-onas (IV). Estas indolonas poseen gran interés farmacéutico por contener la unidad estructural de ciclopropa[c]indol-4-ona que, entre otros D.L.Boger y col. en J.Am.Chem.Soc,, 113, 2779 (1991) han demostrado que es responsable de la actividad antitumoral del agente CC-1065 (V) y análogos de síntesis del mismo.

20

$$\begin{array}{c|c}
 & R \\
 & O \\
 & O
\end{array}$$
(IV)

25

30

35

5

10

15

20

25

30

35

La presente invención tiene por objeto resolver el problema planteado en la preparación de areno[e/indoles (III) por irradiación fotoquímica en presencia de oxidantes de l-aril-2-pirriletilenos (II).

Los problemas asociados con la ciclación fotoquímica de l-aril-2-pirriletilenos (II) se resuelven en esta invención mediante la preparación de compuestos de estructura general (II) donde el doble enlace central está sustituido por un grupo arilsulfonilo. Este grupo actúa retiran do carga y por consiguiente estabilizando el l-aril-2-pirriletileno al que se une frente a oxidaciones indeseadas, lo que permite su fácil fotociclación que conduce a un areno [e]indol (III) sustituido con un grupo arilsulfonilo, que se puede eliminar fácilmente si se desea utilizando un reductor capaz de romper el enlace carbono azufre.

### DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención, tal y como su título indica se refiere a nuevos areno[e]indoles, a su procedimiento - de preparación y a su aplicación como intermedios en la síntesis de productos con actividad antitumoral. Dichos nuevos areno[e]indoles presentan la fórmula general (I):

donde -Ar representa fenilo o fenilo sustituido, Ar' representa un radical condensado de fórmula:

donde R,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , pueden representar un hidrógeno, un ha lógeno, un radical alquilo, alquenilo o alquinilo lineales o ramificados, un radical formilo, acilo, carboxi, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, ciano, hidroxi, alcoxi, amino, alquilamino,

WO 94/06796 PCT/ES93/00078

dialquilamino, acilamino o nitro; y X representa un oxígeno, azufre o un nitrógeno sustituido o sin sustituir, y -R representa un grupo acilo de 2 a 5 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada.

Para la obtención de los compuestos de fórmula (I) se parte de un 2-arilsulfinilmetil-N-metoximetil-4-pi-rrolcarboxilato de metilo, de fórmula general (VI):

donde Ar tiene el significado dado anteriormente.

5

10

15

20

25

30

35

Estos compuestos de fórmula (VI) pueden prepararse, a su vez, partiendo de 2-formil-4-pirrolcarboxilato de metilo, compuesto fácilmente obtenible empleando el procedimiento descrito por H.J.Anderson, C.E.Loader y A. Foster en Can. J. Chem., 58,2527 (1980).

El tratamiento del 2-formil-4-pirrolcarboxilato de metilo con clorometil etil eter en presencia de una base y de un disolvente orgánico adecuado da lugar al 2-formil-N-metoximetil-4-pirrolcarboxilato de metilo. La base empleada es un alcóxido, una amina terciaria, un amiduro alcalino o un compuesto organolítico; el disolvente orgánico es un disolvente dipolar aprótico, un éter o un disolvente hidrocar bonado; el tiempo de reacción está comprendido entre 1 y 40 horas y la temperatura entre -10 y 50°C.

La reducción del 2-formil-N-metoximetil-4-pirrol-carboxilato de metilo con un hidruro metálico en un disolvente orgánico conduce a la formación del 2- hidroximetil-N-metoximetil-4-pirrolcarboxilato de metilo. Normalmente el hidruro metálico preferido es un hidruro de boro y el disolvente orgánico es un alcohol de bajo peso molecular como metanol o etanol. La temperatura de reacción está comprendida generalmente entre 0 y 40°C y el tiempo entre 0,5 y 3 horas.

25

30

35

1 . El tratamiento del 2-nidroximetil-N-metoximetil4-pirrolcarboxilato de metilo con un bencenosulfinato sus
tituido o no sustituido en medio ácido da lugar al 2-arilsulfinilmetil-N-metoximetil-4-pirrolcarboxilato de metilo
de formula general (VI) antes indicada. Como bencenosulfinato puede emplearse el p-toluensulfinato siendo su contraián un catión metálico, normalmente, el sódico. El medio
ácido suele venir impuesto por un ácido orgánico que normalmente se emplea como disolvente, por ejemplo, el ácido
fórmico. La temperatura de reacción oscila normalmente en
tre 0 y 50°C y el tiempo entre 0,5 y 3 días.

La primera etapa del procedimiento de la invención comprende la reacción del 2-arilsulfinilmetil-N-meto ximetil-4-pirrolcarboxilato de metilo (VI) con una base fuerte en un disolvente inerte y luego con un aldehído aromático, obteniéndose como producto de reacción compuestos 2-(2-aril-l-arilsulfonil-2-hidroxietil)-N-metoximetil-pirrol-4-carboxilatos de metilo, de fórmula general:

20
$$O = S = O \quad OCH_3$$

$$Ar \quad HO \quad CO_2CH_3$$

$$(VII)$$

donde Ar" representa un grupo arilo, fenilo, pirrolilo, furilo o tiofenilo sustituidos hasta tres veces por uno cualquiera de los radicales R,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  anteriormente mencionados y Ar tiene el significado dado anteriormente.

La base fuerte utilizada para la obtención del compuesto de fórmula (VII) puede ser un amiduro alcalino, un alquil-litio o un aril-litio, preferentemente disopropilamiduro de lítio; el disolvente ha de ser un disolvente - inerte como un eter dialquílico, 1,4-dioxano o tetrahidrofurano, preferentemente tetrahidrofurano; y el aldehído, un aldehído aromático, como 2-formil-N-metoximetilpirrol-4-carboxilato de metilo, 4-metoxibenzaldehído o 3,4,5-tri-

1 metoxibenzaldehído.

Los compuestos de fórmula (VII) obtenidos se oxidan en un disolvente inerte para dar la correspondiente - cetona de fórmula general:

5

$$\begin{array}{c}
Ar \\
O = S = O \\
N
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
N \\
CO_{2}CH_{3}
\end{array}$$
(VIII)

10

donde -Ar y -Ar" tienen el significado dado anteriormente.

El oxidante utilizado es la 2,3-diciano-5,6-dicloro-p-benzoquinona y el disolvente inerte benceno, tolueno, xileno, 1,4-dioxano o clorobenceno.

15

La cetona de fórmula general (VIII) se somete a una acilación por tratamiento de ésta con una base adecuada en un disolvente inerte y luego con un cloruro de acilo como agente acilante, obteniéndose el derivado acilado de fórmula general:

20

$$O = \stackrel{Ar}{\stackrel{}{\stackrel{}{\stackrel{}}{=}}} O CH_3$$

$$Ar'' \qquad \qquad N$$

$$CO_2CH_3$$

$$(IX)$$

25

30

donde Ar, Ar" y R tienen el signficado dado anteriormente.

La base empleada puede ser una amina, un amiduro alcalino, un aquil-litio o un aril-litio, preferentemente trietilamina; el disolvente inerte puede ser cloroformo, diclorometano o 1,2-dicloroetano; y el agente acilante un cloruro de ácido de 2 a 5 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada, preferentemente cloruro de acetilo.

35

El compuesto de fórmula (IX) se somete a un proceso de ciclación fotoquímica en un disolvente orgánico, preferentemente un alcohol de bajo peso molecular como me-

WO 94/06796 PCT/ES93/00078

7

tanol o etanol, en presencia de un oxidante, tal como oxígeno asociado a iodo catalítico, y bajo irradiación ultravioleta.

El compuesto obtenido por este proceso de cicla
ción fotoquímica a partir del derivado acilado de fórmula

(IX), es un compuesto de fórmula general (I), producto intermedio en la síntesis de compuestos con actividad antitu
moral.

## MODOS DE REALIZACION DE LA INVENCION

La presente invención se ilustra con los siguien tes ejemplos, que no pretenden limitar en absoluto el rango de aplicabilidad de la misma.

En la descripción de los datos físicos de los - compuestos sintetizados se usan las siguientes abreviatu- ras:

P.f.: punto de fusión

IR: infrarrojo
UV: ultravioleta

lH-RMN: resonancia magnética de protón

20 S: singulete

15

d: doblete

t: triplete

m: multiplete

J: constante de acoplamiento

25 EM: espectro de masas

ie: impacto electrónico

FAB: bombardeo con átomos rápidos

M<sup>+</sup>: ión molecular

Ø : diámetro

TS: tosilo=p-toluensulfonilo

### EJEMPLO DE PREPARACION

Obtención de N-metoximetil-2-tosilmetil-4-pirrolcarboxilato de metilo.

Etapa 1: Obtención de 2-Formil-N-metoximetil-4-35 pirrolcarboxilato de metilo.

25

30

Se prepara una disolución de 5.995 g de 2-formil-4-pirrolcarboxilato de metilo en 60 mL de N,N-dimetilformamida seca, en un balón provisto de tubo de cloruro cálcico. Sobre esta disolución agitada magnéticamente y en 5 friada en un baño de hielo/agua se añaden 7.323 g de tercbutóxido potásico. Una vez finalizada la adición, se pasa la reacción a temperatura ambiente y se mantiene la agitación durante 1.75 horas, transcurridas las cuales se enfría la reacción nuevamente en un baño de hielo/agua y se añaden 10 lentamente 6 mL de clorometil metil éter. Finalizada la adición se pasa la reacción a temperatura ambiente y se ma $\underline{\mathbf{n}}$ tiene la agitación durante 18 horas. Pasado este tiempo se comprueba por análisis de cromatografía en capa fina la existencia de producto de partida, por lo que se añaden, 15 repitiendo el mismo procedimiento usado anteriormente, 1.864 g de terc-butóxido potásico y 1.5 mL de clorometil metil éter, dejando la agitación a temperatura ambiente du rante 16 horas más.

La elaboración se realiza por adición de agua y extracción con acetato de etilo, seguidos de secado de la fase orgánica con sulfato sódico y eliminación del disolvente en un rotavapor, dando lugar a un aceite que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (25x3 cm Ø), eluyendo con diclorometanol/acetato de etilo (20:1). Se obtienen 6.817 g de pirrol protegido.

Rendimiento: 88%.

p.f.:  $65-66^{\circ}$ C (Eter de petróleo:éter dietílico). IR(KBr,  $\gamma$ máxima): 1670, 1705, 2950, 3115 cm $^{-1}$ . UV (etanol,  $\lambda$  máxima): 220, 278 nm.

 $^{1}$ H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 3.34 (s, 3H, ArCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, ArCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.67 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 7.39 (d, 1H, J= 1.6Hz, ArH), 7.69 (s ancho, 1H, ArH), 9.62 (d, 1H, J= 0,8Hz, ArCH<sub>2</sub>) ppm.

35 EM (e.i., m/e, %): 197 (M<sup>+</sup>, 29), 182 (M<sup>+</sup>, -CH<sub>3</sub>, 100), 166 (M<sup>+</sup>, -OCH<sub>3</sub>, 28), 154 (M<sup>+</sup>, -CH<sub>3</sub>CO, 23).

	• •
1	· Análisis elemental para C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>4</sub> :
	Calculado: % C= 54.77; % H= 5.62; % N= 7.10
	Encontrado: % C= 55.04; % H= 5.65; % N= 6.95
	Etapa 2: Obtención de 2-Hidroximetil-N-metoxime
5	til-4-pirrolcarboxilato de metilo.
	Se añaden 165 mg de NaBH <sub>4</sub> sobre una disolución
	agitada magnéticamente y enfriada en un baño de hielo/agua
	de 515 mg de 2-formil-N-metoximetil-4-pirrolcarboxilato de
	metilo en 8 mL de metanol seco, en un balón provisto de un
10	tubo de cloruro cálcico. Finalizada la adición, se mantie-
	ne la agitación durante 1.5 horas.
	La adición de agua sobre la mezcla de reacción,
	seguida de eliminación del metanol en el rotavapor, extrac
	ción con acetato de etilo, secado de la fase orgánica con
15	sulfato sódico y eliminación del disolvente en el rotava-
	por, conduce a un aceite, que se purifica por cromatogra-
	fía en columna de gel de sílice (15x2 cm Ø), eluyendo con
	diclorometano /acetato de etilo (5:1), obteniéndose 507 mg
	del alcohol deseado.
20	Rendimiento: 98%
	p.f.: 56-57°C (acetato de etilo:hexano).
	$IR(KRr, \gamma)$ máxima): 1710, 2950, 3120, 3400 ancha
	UV(etanol, $\lambda$ máxima): 208, 225, 260 hombro nm. $^{1}$ H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ): 3.29(s, 3H, ArCH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ), 3.80
	UV(etanol, \lambda máxima): 208, 225, 260 nm.
25	$^{-H-RMN}$ (CDCl <sub>3</sub> ): 3.29(s, 3H, ArCH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ), 3.80
	(s, 2H, ArCH <sub>2</sub> OH), 5.28 (s, 2H, ArCH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> )
	(d, 1H, J = 1.6Hz, ArH), 1.40 $(d, 1H, J = 1.7Hz, ArH)$ ppm.
	EM (e.i., $m/e$ , %): 199 ( $M^{+}$ , 28), 182 ( $M^{+}$ -OH,3),
	168 (M <sup>+</sup> ·-OCH <sub>3</sub> , 13), 45 (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> +,100).
30	Analisis elemental para C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> :
	Calculado: % C= 54.26; % H= 6.57; % N= 7.03
	Encontrado: % C= 53.91;  % H= 6.82; % N= 6.95
	Etapa 3: Obtención de N-Metoximetil-2-tosilmetil-
	4-pirrolcarboxilato de metilo.
35	Una disolución de 438 mg de 2-hidroximetil-N-

metoximetil-4-pirrolcarboxilato de metilo y 1.881 g del dihidrato del p-toluensulfinato sódico en 5 mL de ácido fórmico acuoso del 85% se agita a temperatura ambiente 23 horas.

Adición de agua sobre la mezcla de reacción, seguida de extracción con diclorometano, secado de la fase orgánica con sulfato sódico y eliminación del disolvente en el rotavapor, conduce a un sólido, que se purifica mediante una columna de gel de sílice (15x1.5 cm, Ø), eluyen do con diclorometano:acetato de etilo (20:1), obteniéndose 702 mg de sulfona.

Rendimiento: 95%.

20

25

p.f.:  $104-105^{\circ}$ C(Acetato de etilo: éter de petróleo). IR(KBr,  $\gamma$  máxima):1705, 2940, 3120 cm<sup>-1</sup>.

15 IV(etanol,  $\lambda$  máxima): 202, 208, 226 nm.

 $^{1}\text{H-RMN (CDCl}_{3}): 2.44 \text{ (s, 3H, ArCH}_{3}), 3.17 \text{ (s, 3H, ArCH}_{2}\text{OCH}_{3}), 3.77 \text{ (s, 3H, ArCO}_{2}\text{CH}_{3}), 4.42 \text{ (s, 2H, ArCH}_{2}\text{Ts)}, 5.27 \text{ (s, 2H, ArCH}_{2}\text{OCH}_{3}), 6.30 \text{ (d, 1H, J= 1.3Hz, ArH), 7.30} \text{ (d, 2H, J= 8.2Hz, ArH), 7.38 (d, 1H, J= 1.7Hz, ArH), 7.57 (d, 2H, J= 8.2Hz, ArH) ppm.}$ 

EM(e.i., m/e, %): 337 ( $M^+$ ·, 0.3), 306 ( $M^+$ ·-OCH<sub>3</sub>,3), 1.82 ( $M^+$ -SO<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)CH<sub>3</sub>, 100).

Análisis elemental para  $C_{16}^{H}_{19}^{MO}_{5}^{S}$ : Calculado: % C= 56.96; % H= 5.67; % N= 4.15 Encontrado: % C= 56.83; % H= 5.80; % N= 3.86

### EJEMPLO 1

1)  $2-\sqrt{2}-hidroxi-2-(4-metoxicarbonil-N-metoximetil-2-pirril)$  -1-tosiletil/-N-metoximetil-4-pirrolcarboxilato de metilo.

Se prepara una disolución de diisopropilamiduro

de litio añadiendo 0.8 mL de una disolución 2.7M de n-butillitio en hexano sobre una disolución de 0.31 mL de diisopropilamina en 20 mL de tetrahidrofurano. Se añaden 600 mg de
N-Metoximetil-2-tosilmetil-4-pirrolcarboxilato de metilo sobre la disolución de diisopropilamiduro de litio agitada

magnéticamente y enimada a -75°C. La temperatura de la -

WO 94/06796 PCT/ES93/00078

11

suspensión resultante se deja elevar hasta -40°C a lo largo de 1.25 horas y sobre la disolución roja generada se añaden 351 mg de 2-Formil-N-metoximetil-4-pirrolcarboxilato de metilo. La temperatura de la mezcla de reacción se deja elevar hasta -15°C a lo largo de 2 horas y se añaden 5 mL de ácido clorhídrico del 10%.

La adición de 20 mL de salmuera, seguida de extracción con éter dietílico, secado de la fase orgánica - con sulfato sódico y eliminación del disolvente en el rotavapor, conduce a un residuo sólido que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (18x2 cm Ø), - usando un gradiente de elución de diclorometano/acetato - de etilo aumentando la proporción de acetato de etilo del 15 al 25%. Se obtienen 921 mg del producto de condensación como un único diastereoisómero.

Rendimiento: 97%.

10

15

20

25

p.f.:  $180-181^{\circ}$ C (Acetato de etilo) IR(KBr,  $\sqrt{\text{máxima}}$ ): 1688, 1715, 2950, 3120, 3460

UV(etanol,  $\lambda$  máxima): 205, 225 hombro, hombro hombro hombro, hombro hombro, hombro, hombro hombro, hombro,

30 EM (FAB, m/e, %): 535 (M+1,3), 517(M+1-H<sub>2</sub>O, 29), 503 (M+1-CH<sub>3</sub>OH, 28), 489 (M+1-CH<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub>,6), 379 (M+1-CH<sub>3</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)SO<sub>2</sub>H, 4), 362 (M+1-H<sub>2</sub>O-CH<sub>3</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)SO<sub>2</sub>,100), 348 (M+1-CH<sub>3</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)SO<sub>2</sub>H-OCH<sub>3</sub>, 21), 333 (M+1-CH<sub>3</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)SO<sub>2</sub>H-CH<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub>, 9), 315 (M+1-CH<sub>3</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)SO<sub>2</sub>H-CH<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O, 61), 182 (ArcH<sub>2</sub>+, 83).

Análisis elemental para  $C_{25}^{H}_{30}^{N}_{2}^{O}_{9}^{S}$ : Calculado: % C= 56.17; % H= 5.66; % N= 5.24; % S= 6.00

Encontrado: % C= 55.92; % H= 5.58; % N= 5.22; %

S = 6.36.

10

15

20

25

30

2)  $2-\sqrt{2}-hidroxi-2-(4-metoxifenil)-1-tosiletil/N-metoxime-til-4-pirrolcarboxilato de metilo.$ 

Se prepara una disolución de diisopropilamiduro de litio añadiendo 4.21 mL de una disolución 2.4M de n-butil-litio en hexanos sobre una disolución de 1.5 mL de diisopropilamina en 100 mL de tetrahidrofurano. Se añaden 2.9 g de N-Metoximetil-2-tosilmetil-4-pirrolcarboxilato de metilo sobre la disolución de diisopropilamiduro de litio agitada magnéticamente y enfriada a -50°C. Después de 2 horas se añaden 1.06 mL de 4-metoxibenzaldehído sobre la disolución roja genrada. Después de una hora se añade ácido clorhídrico del 10%.

La adición de salmuera, seguida de extracción con éter dietílico, secado de la fase orgánica con sulfato sódico y eliminación del disolvente en el rotavapor, conduce a un residuo sólido que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (27x3.5 cm Ø), eluyendo cón di clorometano/acetato de etilo (3:1). Se obtienen 3.58 g del producto de condensación como dos diastereoisómeros en relación 3:1.

Rendimiento: 88%.

IR (film,  $\gamma_{\text{máxima}}$ ): 1560, 1610, 1710, 2960, 3480 cm<sup>-1</sup>.

UV (etanol,  $\lambda$  máxima): 204, 328 nm.  $^{1}$ H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2.37 (s, ArCH<sub>3</sub>, minoritario),

2.40 (s, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, minoritario), 2.42 (s, ArCH<sub>3</sub>, mayoritario),

2.50 (s, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, mayoritario), 3.70 (s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, mayoritario + minoritario), 3.79 (s, ArOCH<sub>3</sub>, mayoritario + minoritario), 4.05 (d, J= 11.3Hz, NCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, minoritario), 4.39 (d, J= 11.3Hz, NCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> mayoritario), 4.48 (d, J= 11.3Hz,

WO 94/06796 PCT/ES93/00078

13

 $\mathrm{NCH}_{2}\mathrm{OCH}_{3}$ , minoritario), 4.56 (d, J= 1.9Hz, HCOH, minorita+ 1 rio), 4.75 (d, J= 9.8Hz, HCOH, mayoritario), 4.78 (d, J=11.3Hz,  $NCH_2OCH_3$ , mayoritario), 5.33 (d, J=9.8Hz, CHTs, mayoritario),  $\overline{5.80}$  (d, J= 1.9Hz, CHTs, minoritario), 6.61 5 (d, J=1.4Hz, ArH, mayoritario), 6.68 (d, J=8.7Hz, ArH, mayoritario), 6.71 (d, J=8.6Hz, ArH, minoritario), 7.00(d. J= 1.4Hz, ArH, mayoritario + minoritario),7.02 (d, J=8.6Hz, ArH, minoritario), 7.14 (d, J=8.7Hz, ArH, mayoritario), 7.27 (d, J = 8.3Hz, ArH, mayoritario), 7.37 (d, J=1.4Hz, ArH, minoritario), 7.57 (d, J=8.3Hz, ArH, mayo-10 ritario + minoritario), 7.64 (d, J= 8.3Hz, ArH, minoritario). EM (FAB, m/e, %): 474 (M+1,7), 476 (M+1- $H_2$ 0, 63) 442  $(M+1-HOCH_3, 3), 318 (M+1-TsH, 24), 301 (M+1-H_2O-TsH, 70),$ 286  $(M+1-HOCH_3-TsH, 67)$ , 258  $(M+1-HOCH_3-TsH-CO, 23)$ . 15 Análisis elemental para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>7</sub>S: Calculado: % C= 60.87; % H= 5.75; % N= 2.96 Encontrado: % C= 61.32; % H=5.96; % N=2.723)  $2-\sqrt{2}-hidroxi-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1-tosiletil/-N$ metoximetil-4-pirrolcarboxilato de metilo. 20

Se prepara una disolución de diisopropilamiduro - de litio añadiendo 4.8 mL de una disolución 2.44M de n-butil-litio en hexanos sobre una disolución de 1.9 Ml de - diisopropilamina en 70 mL de tetrahidrofurano. Se añaden - 3.0 g de N-Metoximetil-2-tosilmetil-4-pirrolcarboxilato de metilo sobre la disolución de diisopropilamiduro de litio agitada magnéticamente y enfriada a -80°C. La suspensión - resultante se deja agitando a -50°C durante 2.3 horas y sobre la disolución roja generada se añaden 1.75 g de 3,4,5-trimetoxibenzaldehido. Después de 1.5 horas de agitación a -50°C se enfria la reacción a -70°C y se añaden 100 mL de ácido clorhídrico del 10%.

25

30

35

Extracción con éter dietílico, seguida de secado de la fase orgánica con sulfato sódico y eliminación del - disolvente en el rotavapor, conduce a un residuo sólido que se purifica por recristalización de diclorometano-ciclohe-xano, dando una primera fracción, que se mezcla con una

20

30

35

segunda fracción de producto, resultado de concentrar las. aguas madres, disolver el residuo en metanol, adicionar ciclohexano y filtrar el precipitado resultante. Se obtienen 3.15 g del producto de condensación como dos diasteroisómeros en relación 3:1.

Rendimiento: 66%. p.f.:  $80-90^{\circ}$ C. IR (film,  $\sqrt[7]{\text{máxima}}$ ): 1590, 1710, 2950, 3000, 3470 cm<sup>-1</sup>

10 UV (etanol, **\( \lambda \)** máxima): 282 nm.

H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2.34 (d, J= 1.3Hz ,ArCH<sub>3</sub> minoritario), 2.40 (t, J= 1.5Hz, ArCH<sub>3</sub> mayoritario), 3.85-3.65 (m, ArOCH<sub>3</sub> + CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>+ CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, mayoritario + minoritario), 3.98 (d, J= 1.7Hz, NCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> minoritario), 4.43 (d, J= 10.8Hz, NCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> mayoritario), 4.45 (d, J= 1.7Hz, NCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> minoritario), 4.76-4.62 (m, HCOH + HCTs, mayoritario + minoritario), 5.32 (d, J= 9.5Hz, NCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> mayoritario), 5.85 (s, OH), 633 (d, J= 1.1Hz, ArH minoritario), 6.44 (d, J=1.3Hz, ArH mayoritario), 6.73 (s, ArH mayoritario), 6.98 (t, J= 1.6Hz, ArH minoritario), 7.08 (t, J= 1.6Hz, ArH minoritario), 7.34 (d, ArH minoritario), 7.25 (dd, ArH mayoritario), 7.34 (s, ArH minoritario), 7.57 (dd, J=1.5 y 8.4Hz, ArH mayoritario), 7.61 (d, J=6.9Hz, ArH minoritario) ppm.

### EJEMPLO 2

25 1)  $2-\sqrt{2}-(4-\text{metoxicarbonil}-N-\text{metoximetil}-2-\text{pirril})-2-\text{oxo-l-tosiletil}$  -N-metoximetil-4-pirrolcarboxilato de metilo.

Una mezcla de 2.35 g de  $2-\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(4-meto-xicarbonil-N-metoximetil-2-pirril)-l-tosiletil $\sqrt{-}$ N-metoximetil-4-pirrolcarboxilato de metilo y 2.51 g de 2,3-diciano-5,6-dicloro-p-benzoquinona en 25 mL de benceno seco se calienta a reflujo bajo argon durante 24 horas.

La adición de 100 mL de una disolución saturada de Na $_2$ S $_2$ O $_5$ , seguida de extracción con diclorometano, lavado de la disolución orgánica con disolución saturada Na $_2$ S $_2$ O $_5$ , secado con sulfato sódico y concentración de la misma, da

35

lugar a un aceite que se purifica por cromatografía en columna de gel de silice (20x2 cm Ø), eluyendo con acetato de etilo/hexano (1:1) para dar lugar a 2.20 g de la cetona deseada.

5 Rendimiento: 92%.

p.f.:  $58-60^{\circ}$ C (Acetato de etilo-hexano). IR(KBr,  $\gamma$  máxima): 1670, 1718, 2950, 3120 cm<sup>-1</sup>. UV(etanol,  $\gamma$  máxima): 208, 222 hombro, 293 nm. 1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2.39 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 3.27 (s,

- 10 6H, Arch<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.71 (s, 3H, Arco<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). 3.79 (s, 3H, Arco<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.92 (d, 1H, J= 11.1Hz, Arch<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 5.58 (d, 1H, J= 10.2Hz, Arch<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 5.61 (d, 1H, J= 10.2Hz, Arch<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 6.04 (d, 1H, J= 11.1Hz, Arch<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 6.27 (s, 1H, Arch(Ts)R), 6.47 (d, 1H, J= 1.7Hz, Arh), 7.22 (d, 2H, J= 8.2Hz, Arh),
- 7.42 (d, 1H, J= 1.8Hz, ArH), 7.50 (d, 2H, J= 8.3Hz, ArH), 7.59 (d. 1H, J= 1.7Hz, ArH), 7.64 (d, 1H, J= 1.7Hz, ArH) ppm.

EM (i.e., m/e, %): 532 (M+·, 1), 501 (M+·-CH30, 8), 377 (M+·-CH<sub>3</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)SO<sub>2</sub>, 94), 395 (M+·-CH<sub>3</sub>O-CH<sub>3</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)SO<sub>2</sub>H, 99), 317 (M+·-CH<sub>3</sub>O-CH<sub>3</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)SO<sub>2</sub>H-CO, 100), 196 (ArCO+, 44), 182 (ArCH<sub>2</sub>+,22), 139 (CH<sub>3</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)SO+·, 11), 91 (CH<sub>3</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)+, 16).

20 (ArCH<sub>2</sub>+,22), 139 (CH<sub>3</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)SO<sup>+</sup>, 11), 91 (CH<sub>3</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 16). Análisis elemental para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>S: Calculado: % C= 56.38; % H= 5.30; % N-5.26; % S= 6.02

Encontrado: % C= 56.08; % H= 5.45; % N= 5.13; % S= 5.98.

2)  $2-\sqrt{2}-(4-\text{metoxifenil})-2-\text{oxo-l-tosiletil}\sqrt{-N-\text{metoximetil-}4-\text{pirrolcarboxilato de metilo.}}$ 

Una mezcla de 1.42 g de 2-[2-hidroxi-2-(4-meto-xifenil)-l-tosiletil. N-metoximetil-4-pirrolcarboxilato de metilo y 1.7 g de 2,3-diciano-5,6-dicloro-p-benzoquinona - en 70 mL de tolueno seco se calienta a reflujo bajo argon durante 12 horas.

La adición de una disolución saturada de  ${\rm Na_2S_2O_5}$ , seguida de extracción con diclorometano, lavado de la disolución orgánica con disolución saturada de  ${\rm Na_2S_2O_5}$ , secado

25

30

con sulfato sódico y concentración de la misma, da lugar . a un aceite que se purifica por cromatografía en columna de gel de silice (35x3 cm Ø), eluyendo con acetato de etilo/hexano (1:1) para dar lugar a 1.27 g de la cetona desea da.

Rendimiento: 90%.

p.f.: 108-109°c.

IR(film,  $\nu$  máxima): 1570, 1600, 1680, 1715 cm<sup>-1</sup>. UV(etanol,  $\lambda$  máxima): 294, 222 nm.

7.46 (d, lH, J= 1.8Hz, ArH), 7.52 (d, 2H, J= 8.3Hz, ArH), 7.96 (d, 2H, J= 9.0Hz, ArH) ppm.

EM (i.e., m/e, %): 471 (M<sup>+</sup>·, 3), 316 (M<sup>+</sup>·-TsH, 100), 135 (CH<sub>3</sub>O(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)CO<sup>+</sup>, 49), 91 (CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub><sup>+</sup>, 19). 3)  $2-\sqrt{2}-(3,4,5-\text{trimetoxifenil})-2-\text{oxo-1-tosiletil}\mathcal{I}-N-\text{metox}\underline{i}$  metil-4-pirrolcarboxilato de metilo.

Una mezcla de 2.65 g de  $2-\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(3,4,5-tri-metoxifenil)-l-tosilentil $\sqrt{-N}$ -metoximetil-4-pirrolcarboxilato de metilo y 3.95 g de 2,3-diciano-5.6-dicloro-p-benzoquinona en 90 mL de tolueno seco se calienta a reflujo bajo argon durante 9 horas.

La eliminación del tolueno da lugar a un residuo obscuro que se disuelve en diclorometano. La disolución resultante se filtra, lava con disolución acuosa saturada de Na2SO3 y concentra, dando un residuo que se purifica por columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano-aceta to de etilo (9:1), dando lugar a 1.63 g de la cetona desea da.

Rendimiento: 62%.

 $^{1}$ H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2.46 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 3.27 (s, 3H, NCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 6H, ArOCH<sub>3</sub>), 3.94

30

1 (s, 3H, ArOCH<sub>3</sub>), 5.00 (d, 1H, J= 11Hz, NCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 6.26 (d, 1H, J= 11Hz, NCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 6.36 (d, 1H, J= 1.7Hz, ArH), 6.54 (s, 1H, HCTs), 7.27 (s, 2H, ArH), 7.28 (d, 2H, J=8.4Hz, ArH), 7.48 (d, 1H, J=1Hz, ArH), 7.5 (d, 2H, J= 8.4Hz, ArH) ppm.

EJEMPLO 3

1) 2-12-acetoxi-2-(4-metoxicarbonil-N-metoximetil-2-pirril) -1-tosiletenil7-N-metoximetil-4-pirrolcarboxilato de metilo.

Se añaden lentamente 4.4 mL de cloruro de acetilo sobre una disolución, agitada magnéticamente y mantenida a -40°C bajo argon, de 4.67 g de 2-/2-(4-metoxicarbonil-N-metoximetil-2-pirril)-2-oxo-l-tosiletil/-N-metoximetil-4-pirrolcarboxilato de metilo y 12.2 mL de trietilamina en 60 mL de diclorometano seco.

Al cabo de 2.25 horas se añaden 100 mL de ácido clorhidrico al 10% y se extrae con diclorometano. El secado con sulfato sódico y concentración de la fase orgánica da un aceite que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (18x3 cm Ø), eluyendo con un gradiente de hexano-acetato de etilo del 40 al 60% en acetato de etilo. 
Se obtienen 4.96 g de enol acetato como un único isómero.

Rendimiento: 98%.

p.f.:  $59-61^{\circ}$ C (Diclorometano-acetato de etilo). IR(film,  $\gamma$  máxima): 1720, 1785, 2880, 2960 cm<sup>-1</sup>. UV (etanol,  $\lambda$  máxima): 205, 302, 315 hombro nm.  $^{1}$ H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2.32 (s, 3H, ArOCOCH<sub>3</sub>), 2.42 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 2.99 (s, 3H, NCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.20 (s, 3H, NCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>) 3.69 (s, 3H, ArCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3H, ArCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.82 (d, 1H, J= 10.6Hz, ArCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 4.99 (d, 1H, J=10.6Hz, ArCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 5.13 (d, 1H, J= 10.6Hz, ArCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 5.23 (d, 1H, J= 10.6, ArCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 6.26 (d, 1H, J= 1.8Hz, ArH), 6.47 (d, 1H, J= 1.8Hz, ArH), 7.27 (d, 2H, J= 8.1Hz, ArH), 7.31 (d, 1H, J= 1.7Hz, ArH), 7.40 (d, 1H, J= 1.8Hz, ArH), 7.62 (d, 2H, J= 8.3Hz, ArH) ppm.

35 EM (i.e., m/e, %): 574 (M<sup>+</sup>·.4), 543 (M<sup>+</sup>·-CH<sub>3</sub>O, 7) 532(M<sup>+</sup>·-CH<sub>2</sub>CO, 75), 500 (M<sup>+</sup>·-CH<sub>3</sub>OH-CH<sub>2</sub>CO, 20), 377 (M<sup>+</sup>·-

15

20

25

30

1  $CH_2CO-CH_3(C_6H_4)SO_2$ , 32), 345  $(M^+ \cdot -CH_3OH-CH_2CO-CH_3(C_6H_4)SO_2$ 90), 317  $(M^+ \cdot -CH_3OH-CH_2CO-CH_3(C_6H_4)SO_2-CO$ , 54), 196  $(ArCO^+, 41)$ , 182  $(ArCH_2^+, 100)$ , 139  $(CH_3(C_6H_4)SO^+, 24)$ , 91  $(CH_3(C_6H_4)+, 18)$ .

2)  $2-\sqrt{2}$ -acetoxi-2-(4-metoxifenil)-l-tosiletinil $\int$ -N-metoxi-metil-4-pirrolcarboxilato de metilo.

Se añaden lentamente 1.34 mL de cloruro de acet<u>i</u> lo sobre una disolución, agitada magnéticamente y mantenida a  $-40^{\circ}$ C bajo argon, de 1.27 g de  $2-\sqrt{2}-(4-\text{metoxifenil})-2$  oxo-l-tosiletil $\sqrt{-N-\text{metoximetil}-4-\text{pirrolcarboxilato}}$  de met<u>i</u> lo y 3.76 mL de trietilamina en 60 mL de diclorometano seco.

Al cabo de 2 horas se añaden 20 mL de ácido clor hídrico al 10% y se extrae con diclorometano. El secado - con sulfato sódico y concentración de la fase orgánica da un aceite que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice  $(30x3 \text{ cm } \emptyset)$ , eluyendo con hexano-acetato de etilo (1:1). Se obtienen 1.34 g de enol acetato como un - único isómero.

Rendimiento: 97%.

p.f.: 152.5-153.5°c.

IR(film,  $\nu$  máxima): 1510, 1550, 1595, 1780, 2955 cm<sup>-1</sup>. UV(etanol,  $\lambda$  máxima): 298, 212 nm.

ArH), 7.28 (d, 2H, J= 8.3Hz, ArH), 7.54 (d, 1H, J= 1.7Hz, ArH), 7.68 (d, 1H, J= 8.3Hz, ArH).

EM (FAB, m/e, %): 514 (M+,9), 471 (M+1-CH<sub>2</sub>CO, 37), 440 (M+1-CH<sub>2</sub>CO-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, 30), 135 (CH<sub>3</sub>O(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 100), 284 (M+1-CH<sub>2</sub>CO-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>-TsH, 33).

3)  $2-\sqrt{2}-\operatorname{acetoxi}-2-(3,4,5-\operatorname{trimetoxifenil})-1-\operatorname{tosiletenil}\sqrt{-N-metoximetil}-4-\operatorname{pirolcarboxilato}$  de metilo.

20

25

30

Se añaden lentamente 0,24 mL de cloruro de acetilo sobre una disolución, agitada magnéticamente y mantenida a -40°C bajo argon, de 99 mg de 2-12-(3,4,5-trimetoxifenil)-2-oxo-l-tosiletil/-N-metoximetil-4-pirrolcarboxilato de metilo y 0,24 mL de trietilamina en 5 mL de diclorometano seco.

Al cabo de 5.7 horas se añaden 5 mL de ácido clor hídrico al 10% y se extrae con diclorometano. El secado con sulfato sódico y concentración de la fase orgánica da un - aceite que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (15xl cm  $\emptyset$ ), eluyendo con hexano-acetato de etilo (1:1). Se obtienen 101 mg de enol acetato como una mezcla de isómeros en relación 5:1.

Rendimiento: 95%.

15 IR(film,  $\gamma_{\text{máxima}}$ ): 1580, 1715, 1775, 2740, 2945, 2995, 3055, 3120 cm<sup>-1</sup>.

UV(etanol,  $\lambda$  máxima): 304 nm.

lh-RMN (CDCl<sub>3</sub>)(isómero mayoritario): 2.43 y 2.42

(s, 3H, ArCH<sub>3</sub> y ArOCOCH<sub>3</sub>), 3.12 (s, 3H, NCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.79-374

(singuletes, 6H, ArOCH<sub>3</sub> y ArCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.94 (d, 1H, J= 10.1Hz, NCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 5.12 (d, 1H, J= 10.5Hz, NCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 6.39 (d, 1H, J= 1.7Hz, ArH), 7.27 (s, 2H, ArH), 7.32 (d, 2H, J= 8.4Hz, ArH), 7.48 (d, 1H, J= 1.8Hz, ArH), 7.70 (d, 2H, J= 8.3Hz, ArH) ppm.

### EJEMPLO 4

1) 5-Acetoxi-3,6-bis(metoximetil)-4-tosil-3,6-dihidropirro- $10\sqrt{3}$ ,2-e/indol-1,8-dicarboxilato de dimetil.

Se irradia durante 3.5 horas con luz ultravioleta producida por una lámpara Hanowia de 400 W una disolución aireada de 2.30 g de 2-12-acetoxi-2-(4-metoxicarbonil-N-metoximetil-2 pirril)-l-tosiletenil - N-metoximetil-4-pirrolcarboxilato - de metilo y 160 mg de iodo en 225 mL de etanol, introducida en un reactor de fotoquímica de vidrio Pyrex.

La adición de una disolución acuosa saturada de  $^{Na}_2S_2^{O}_5$  hasta la desaparición del color debido al iodo, se

15

20

25

30

35

guida de eliminación del etanol a presión reducida, extracción con diclorometano, secado de la fase orgánica con sulfato sódico y eliminación del disolvente, da lugar a unresiduo que se purifica por cromatografía en columna de silica-gel (19x2 cm Ø), eluyendo con hexano-acetato de etilo (1:1) para dar 2.18 g del pirroloindol deseado.

Rendimiento: 95%.

p.f.:  $128-130^{\circ}$ C (hexano-acetato de etilo). IR (film,  $\gamma$  máxima): 1720, 1790, 2950 cm<sup>-1</sup>. UV (etanol,  $\gamma$  máxima): 202, 215, 237, 264, 326 nm.  $\gamma$  h-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2.26 (s, 3H, ArOCOCH<sub>3</sub>), 2.35 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 2.96 (s, 3H, NCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.14 (s, 3H, NCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, ArCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H, ArCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.97 (d, 1H,J=10.9Hz, NCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 5.79 (m, 3H, NCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 7.18 (d, 2H, J= 8.1Hz, ArH), 7.55 (d, 2H, J= 8.3Hz, ArH), (s, 1H, ArH), 7.96 (s, 1H, ArH) ppm.

EM (i.e., m/e, %): 572 (M<sup>+</sup> -CH<sub>2</sub>O, 100), 498 (M<sup>+</sup> -CH<sub>2</sub>O-CH<sub>3</sub>OH, 49), 433 (M<sup>+</sup> -CH<sub>3</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)SO, 33), 402 (M<sup>+</sup> -CH<sub>3</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)SO-CH<sub>3</sub>O,67), 375 (M<sup>+</sup> -CH<sub>2</sub>CO-CH<sub>3</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)SO<sub>2</sub>, 67), 343 (M<sup>+</sup> CH<sub>2</sub>CO-CH<sub>3</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OH, 38), 139 (CH<sub>3</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)SO<sup>+</sup>, 29), 91 (CH<sub>3</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 23).

Análisis elemental para  $C_{27}^{H}_{28}^{N}_{20}^{O}_{10}^{S}$ : Calculado: % C= 56.64; % H= 4.93; % H= 4.89; % S = 5.60

Encontrado: % C= 56.89; % H= 5.05; % N = 5.01; % S= 5.66

2) 5-Acetoxi-8-metoxi-N-metoximetil-4-tosilbenzzo/e/indol-l-carboxilato de metilo.

Se irradia durante 17 horas con luz ultravioleta producida por una lámpara Hanowia de 400 W una disolución aireada de 560 mg de 2-[2-acetoxi-2-(4-metoxifenil)-1-tosiletenil]-N-metoximetil-4-pirrolcarboxilato de metilo y 40 mg de iodo en 100 mL de etanol, introducida en un reactor de fotoguímica de vidrio Pyrex.

La adición de una disolución acuosa saturada de

35

Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> hasta la desaparición del color debido al iodo, seguida de eliminación del etanol a presión reducida, extracción con diclorometano, secado de la fase orgánica con sulfato sódico y eliminación del disolvente da lugar a un residuo que se purifica por cromatografía en columna de silica-gel (23xl cm Ø), eluyendo con hexano-acetato de etilo (1:1) para dar 457 mg del pirroloindol deseado.

Rendimiento: 82%.

p.f.: 163-164°C.

10 IR(KBr,  $\sqrt{\text{máxima}}$ ): 1510, 1620, 1710, 1780, 2950, 3120 cm<sup>-1</sup>

UV(etanol,  $\lambda$  máxima): 216, 272, 326 nm. <sup>1</sup>H-RMN(CDCl<sub>3</sub>): 2.37 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 2.39 (s, 3H,

Arococh<sub>3</sub>) 2.95 (s, 3H, Arch<sub>2</sub>OCh<sub>3</sub>), 3.95 (s, 3H, Arco<sub>2</sub>Ch<sub>3</sub>), 4.06 (s, 3H, Arco<sub>2</sub>Ch<sub>3</sub>) 5.86 (s, 2H, Arch<sub>2</sub>OCh<sub>3</sub>), 7.13 (dd, 1H, J= 2.5 y 9.2Hz, ArH), 7.2 (d, 2H, J= 8.2Hz, ArH), 7.59 (d, 2H, J= 8.2Hz, ArH), 7.60 (s, 1H, ArH), 8.24 (s, 1H, ArH), 9.42 (d, 1H, J=2.5Bz, ArH) ppm.

EM(i.e.m/e,%): 511 (M<sup>+</sup>·, 11), 469 (M<sup>+</sup>·-CH<sub>2</sub>CO, 100), 437 (M<sup>+</sup>·-CH<sub>2</sub>CO-CH<sub>3</sub>OH, 35), 315 (M<sup>+</sup>·-CH<sub>2</sub>CO-Ts, 40), 139 (CH<sub>3</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)SO+·, 26), 91 (CH<sub>3</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)+·, 12). 3) 5-Acetoxi-7,8,9-trimetoxi-N-metoximetil-4-tosilbenzo[e] indol-1-carboxilato de metilo.

Se irradia durante 2.6 horas con luz ultravioleta producida por una lámpara Hanowia de 400 W una disolución aireada de 101 mg de 2-/2-acetoxi-2-(3,4,5-trimetoxifenil) -1-tosiletenil/-N-metoximetil-4-pirrolcarboxilato de metilo y 9 mg de iodo en 30 mL de etanol, introducida en un reactor de fotoquímica de vidrio Pyrex.

La adición de una disolución acuosa saturada de  $^{\text{Na}}_{2}^{\text{S}}_{2}^{\text{O}}_{5}$  hasta la desaparición del color debido al iodo, se guida de eliminación del etanol a presión reducida, extracción con diclorometano, secado de la fase orgánica con sulfato sódico y eliminación del disolvente, da lugar a un -

1	residuo que se purifica por cromatografía en columna de si
	lica-gel, eluyendo con un gradiente de diclorometano-aceta
	to de etilo, aumentando la proporción de acetato de etilo
	del 0 al 10%, para dar 32 mg del pirroloindol deseado.
5	Rendimiento:32 %.
	UV (etanol, 🕽 máxima): 228, 256, 336 nm.
	H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ): 2.39 (s, 6H, NCH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> y ArCH <sub>3</sub> ),
10	2.95 (s, 3H, ArOCOCH <sub>3</sub> ), 3.73 (s, 3H, ArOCH <sub>3</sub> ), 3.84 (s, 3H,
	Aroch <sub>3</sub> ), 3.90 (s, 3H, Arco <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 4.06 (s, 3H, Aroch <sub>3</sub> ), 5.84
	(s, 2H, NCH2OCH3), 6.79 (s, 1H, ArH), 7.25 (d, 2H, J= 8.5Hz)
	ArH), 7.67 (d, 2H, J= 8.4Hz, ArH), 7.74 (s. 1H, ArH) ppm

### REIVINDICACIONES

l. Nuevos areno[e/indoles útiles como intermedios en la síntesis de productos con actividad antitumoral de fórmula:

5

10

en donde: -Ar representa fenilo o fenilo sustituido -Ar' representa un radical condensado de fórmulas:

15

$$\begin{bmatrix} R & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ R^3 & & & \\ & & & \\ R^3 & & & \\ \end{bmatrix}$$

donde R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> pueden representar un hidrógeno, un halógeno, un radical alquilo, alquenilo o alquinilo lineales
o ramificados, un radical formilo, acilo, carboxi, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquila
minocarbonilo, ciano, hidroxi, alcoxi, amino, alquilamino,
dialquilamino, acilamino o nitro; y X representa un oxígeno, azufre o un nitrógeno sustituido o sin sustituir.

2. Nuevos areno[e]indoles, según la reivindicacación l, caracterizados por presentar la siguiente fórmula estructural:

30

35

30

35

- en la que R representa un grupo acilo de 2 a 5 átomos de . carbono de cadena lineal o ramificada y Ar representa fen<u>i</u> lo o fenilo sustituido.
- 3. Nuevos areno[e/indoles, según la reivindicación l, caracterizados por presentar la siguiente fórmula estructural:

en la que R representa un grupo acilo de 2 a 5 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada y Ar representa fen<u>i</u> lo o fenilo sustituido.

4. Nuevos areno [e] indoles, según la reivindicación l, caracterizados por presentar la siguiente fórmula estructural:

en la que R representa un grupo acilo de 2 a 5 átomos de - carbono de cadena lineal o ramificada y Ar representa fen<u>i</u> lo ofenilo sustituido.

5. Procedimiento de obtención de nuevos areno/e/indoles, útiles como intermedios en la síntesis de productos con actividad antitumoral, de fórmula:

10

25

$$CH_3O_2C$$
 $N$ 
 $OCH_3$ 
 $RO$ 
 $O$ 
 $Ar$ 

en donde: -Ar representa fenilo o fenilo sustituido -Ar' representa un radical condensado de fórmulas:

$$R^{2}$$

$$R^{2}$$

$$R^{3}$$

donde R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> pueden representar un hidrógeno, un halógeno, un radical alquilo, alquenilo o alquinilo lineales o ramificados, un radical formilo, acilo, carboxi, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, ciano, hidroxi, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino o nitro; y X representa un oxígeno, azufre o un nitrógeno sustituido o sin sustituir; cuyo procedimiento está caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (VI):

donde Ar representa fenilo o fenilo sustituido, con una base fuerte en un disolvente inerte y luego con un aldehído - de fórmula Ar"-CHO donde Ar" representa un grupo fenilo, - pirrolilo, furanilo o tiofenilo sustituidos hasta tres veces por cualquiera de los radicales mencionados anteriormente para R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, obteniéndose como producto de reac-

30

l ción un compuesto de fórmula general:

donde Ar y Ar" tienen el significado definido anteriormente;

b) oxidar los compuestos de fórmula general (VII) obtenidos en la etapa a) en un disolvente inerte para obtener la correspondiente cetona de fórmula general:

15
$$O = \stackrel{Ar}{\stackrel{}{\stackrel{}{\stackrel{}}{=}}} O \stackrel{OCH_3}{\stackrel{}{\stackrel{}{\stackrel{}}{\longrightarrow}}} (VIII)$$
20
$$CO_2CH_3$$

donde Ar y Ar" tienen el significado definido anteriormente; c) hacer reaccionar la cetona de fórmula general (VIII) de la etapa b) con una base fuerte en un disolvente adecuado y luego con un cloruro de acilo de fórmula general ClCOR obteniéndose productos de fórmula general:

$$O = S = O \qquad OCH_3$$

$$Ar'' \qquad N \qquad (IX)$$

$$CO_2CH_3$$

donde Ar, Ar" y R tienen el significado definido anterior-mente;

d) someter los compuestos de fórmula general (IX) 35 obtenidos en la etapa c) a un proceso de ciclación fotoquí-

PCT/ES93/00078

5

25

30

- mica en un disolvente orgánico en presencia de un oxidante y de una fuente de luz ultravioleta, obteniéndose final mente compuestos de fórmula general (I).
  - 6. Procedimiento según la reivindicación  $^5$ , caracterizado porque en la etapa a) la base empleada es un amiduro alcalino, alquil-litio o aril-litio; el disolvente inerte un éter dialquílico,  $^1$ ,  $^4$ -dioxano o tetrahidrofurano; el tiempo de reacción está comprendido entre  $^0$ .  $^5$  y  $^5$  horas y las temperaturas de reacción entre  $^-$ 80 y  $^0$ C.
- 7. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque la base empleada es diisopropilamiduro de litio y el aldehído aromático es 2-formil-N-metoximetil -4-pirrolcarboxilato de metilo, 4-metoxibenzaldehído o 3,4,5-trimetoxibenzaldehído.
- 8. Procedimiento según la reivindicación 5, carracterizado porque en la etapa b) el oxidante utilizado es la 2,3-diciano-5,6-dicloro-p-benzoquinona; el disolvente inerte es un disolvente aromático o 1,4-dioxano; el tiempo de reacción está entre 7 y 24 horas y la temperatura de reacción está entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.
  - 9. Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque el disolvente aromático empleado es ben ceno, tolueno, xileno o clorobenceno.
  - 10. Procedimiento según la reivindicación 5, carracterizado porque en la etapa c) la base utilizada es una amina, un amiduro alcalino, un alquil-litio o un aril-litio; el disolvente inerte es cloroformo, diclorometano o 1,2-di cloroetano; el agente acilante un cloruro de ácido de 2 a 5 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada; el tiem po de reacción está entre 1 y 6 horas y la temperatura entre -50°C y temperatura ambiente.
- 11. Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque la base es trietilamina, el disolvente
  diclorometano, el agente acilante cloruro de acetilo y la

- 1 temperatura es de -40°C.
  - 12. Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque en la etapa d) el disolvente es un alco hol de bajo peso molecular; el oxidante es oxígeno asociado a iodo catalítico; la temperatura de la reacción está entre temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del disolvente y los tiempos de reacción estań entre 1 y 19 horas.
- 13. Procedimiento según la reivindicación 12, ca 10 racterizado porque el disolvente es etanol.
  - 14. Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque el compuesto de fórmula (VI) empleado como producto de partida en la etapa (a), se obtiene, a su vez, mediante las siguientes etapas:
- a) hacer reaccionar el 2-formil-4-pirrolcarboxilato de metilo con clorometil metil éter en presencia de base y un disolvente orgánico adecuado, obteniéndose como
  producto de reacción el 2-formil-N-metoximetil-4-pirrolcar
  boxilato de metilo;
- b) reducir el 2-formil-N-metoximetil-4-pirrolcar boxilato de metilo obtenido en la etapa a) con un hidruro metálico en un disolvente orgánico para obtener el 2-hidro ximetil-N-metoximetil-4-pirrolcarboxilato de metilo;
- c) hacer reaccionar el 2-hidroximetil-N-metoxime
  til-4-pirrolcarboxilato de metilo obtenido en la etapa b)
  con un bencensulfinato sustituido o sin sustituir en medio
  ácido para obtener finalmente compuestos de fórmula general (VI).
- 15. Procedimiento según la reivindicación 14, ca racterizado porque en la etapa (a) la base empleada es un alcóxido, una amina terciaria, un amiduro alcalino o un compuesto organolítico; el disolvente orgánico es un disolvente dipolar aprótico, un éter o un disolvente hidrocarbo nado; el tiempo de reacción está comprendido entre 1 y 40 horas; y la temperatura entre -10 y 50°C.

- 17. Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque en la etapa b), el hidruro metálico es un hidruro de boro y el disolvente orgánico es un alcohol de bajo peso molecular como metanol o etanol.
- 18. Procedimiento según la reivindicación 17, caracterizado porque el hidruro de boro es borohidruro só10 dico; el disolvente orgánico es metanol; la temperatura de reacción está comprendida entre 0 y 40°C y el tiempo de reacción entre 0,5 y 3 horas.
- 19. Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque en la etapa c), el bencensulfinato sustituido o sin sustituir es p-toluensulfinato; el contracatión del sulfinato es un catión metálico y el medio ácido consiste en un ácido orgánico empleado como disolvente.
- 20. Procedimiento según la reivindicación 19, caracterizado porque el contracatión del sulfinato es el -catión sódico; el ácido orgánico empleado como disolvente es ácido fórmico acuoso del 85%; la temperatura de reacción está comprendida entre 0 y 50°C y el tiempo de reacción en tre 0.5 y 3. días.
- 21. Aplicación de nuevos areno/e/indoles, de fórmula:

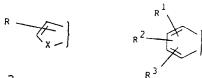
30 
$$CH_3O_2C$$

$$Ar' \qquad OCH_3$$

$$RO \qquad O'' \qquad Ar$$

en donde: -Ar representa fenilo o fenilo sustituido
-Ar' representa un radical condensado de fórmula:

WO 94/06796 PCT/ES93/00078



donde R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> pueden representar un hidrógeno, un ha lógeno, un radical alquilo, alquenilo o alquinilo lineales o ramificados, un radical formilo, acilo, carboxi, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, ciano, hidroxi, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino o nitro; y X representa un oxígeno, azufre o un nitrógeno sustituido o sin sustituir, como intermedios útiles para la síntesis de productos con actividad antitumoral.

### INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interr sal Application No
PCT/ES 93/00078

		PCI/E3 S	13/000/8	
A. CLASSI IPC 5	C07D487/04 C07D209/60 C07D4 (C07D487/04,209:00,209:00)	91/048 C07D495/04 /		
According to	o International Patent Classification (IPC) or to both national c	lassification and IPC		
	SEARCHED			
Minimum d IPC 5	ocumentation searched (classification system followed by classi CO7D	fication symbols)		
Documentat	tion searched other than minimum documentation to the extent	that such documents are included in the field	s searched	
Electronic d	ata base consulted during the international search (name of dat	a base and, where practical, search terms used	i)	
C. DOCUM	IENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of t	he relevant passages	Relevant to claim No.	
<b>A</b>	JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMIC vol. 109, no. 9, 1987, WASHI pages 2711 - 2717 P. MAGNUS ET AL. 'Studies on to of the antitumor agent CC-1065 of PDE I and PDE II, inhibitor adenosine-3'5'-monophosphate phosphodiesterase using the 3, strategy' see page 2714, formula 44, 45,	NGTON, DC US he synthesis . Synthesis s of cyclic 3'-bipyrrole	1	
Furt	her documents are listed in the continuation of box C.	Patent family members are liste	d in annex.	
* Special categories of cited documents:  'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  'E' earlier document but published on or after the international filing date  'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed  Date of the actual completion of the international search		or priority date and not in conflict cited to understand the principle or invention  "X" document of particular relevance; ti cannot be considered novel or canninvolve an inventive step when the "Y" document of particular relevance; ti cannot be considered to involve an document is combined with one or ments, such combination being obvin the art.  "&" document member of the same pate	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.  "&" document member of the same patent family  Date of mailing of the international search report	
Name and mailing address of the ISA		Authorized officer		
European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Alfaro Faus, I		

## INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicit aternacional N°
PCT/ES 93/00078

		101/12 3.	7,00075
A. CLASIF CIP 5	FICACION DE LA INVENCIÓN C07D487/04 C07D209/60 C07D491/ /(C07D487/04,209:00,209:00)	'048 C07D495/04 /	
Según la cla	sificación internacional de patentes (CIP) o según la clasificación na	cional y la CIP	
	RES COMPRENDIDOS POR LA BUSQUEDA		
CIP 5	ción mínima consultada (sistema de clasificación seguido de los simb CO7D	oolos de clasificación )	
Otra docum la búsqueda	entación consultada además de la documentación minima en la med	iida en que tales documentos forman parte	e de los sectores comprendidos por
Base de date utilizados)	os electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre	de la base de datos, y cuando sea aplical	ole, terminos de búsqueda
C. DOCUM	1ENTOS CONSIDERADOS PERTINENTES		
Categoria*	Identificación del documento, con indicación, cuando se adecuado	, de los pasajes pertinentes	N° de las reivindicaciones pertinentes
A	JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL vol. 109, num. 9, 1987, WASHING US páginas 2711 - 2717 P. MAGNUS ET AL. 'Studies on the of the antitumor agent CC-1065. Sof PDE I and PDE II, inhibitors adenosine-3'5'-monophosphate phosphodiesterase using the 3,3'-strategy' ver página 2714, fórmulas 44,45,4	STON, DC  Synthesis Synthesis of cyclic -bipyrrole	1
	a continuación del Recuadro C se relacionan amentos adicionales	Véase el Anexo de la familia de	patentes.
"A" docum consid "E" docum de pri public "O" docum pleo, "P" docum pero c Fecha en la	ento que define el estado general de la técnica, no lerado como particularmente pertinente ento anterior, publicado ya sea en la fecha de presentintemento anterior, publicado ya sea en la fecha de presentintemento con posteriordad a la misma lento que puede plantear dudas sobre reivindicación(es) oridad o que se cita para determinar la fecha de lación de otra cita o por una razón especial (como la especificada) nento que se refere a una divulgación oral, a un ema exposición o a cualquier otro tipo de medio lento publicado antes de la fecha de presentación internaciónal, con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada a que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional	"T" documento ulterior publicado con poresentatión internacional o de prioc con la solicitud, pero que se cita par teoria que constituye la base de la ir "X" documento de particular importancia no puede considerarse nueva o no pactividad inventiva cuando se considerarse invención reinvindicada implique ac documento esté combinado con otro combinación sea evidente para un esta documento que forma parte de la m.  Fecha de expedición del presente info — 6. 01. 94	idad y que no está en conflicto a comprender el principio o la invención i; la invención reivindicada uede considerarse que implique lera el documento aisladamente no puede considerarse que la tividad inventiva cuando el u otros documentos, cuya experto en la materia
Nombre y	dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda	Funcionario autorizado	
internacion	al European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Alfaro Faus, I	